

Łódź, dn. 12 lipca 2023 r.

Ocena dorobku naukowego dr Patrycji Przygodzkiej oraz cyklu publikacji pt. „Identyfikacja nowych czynników molekularnych regulujących zmiany prowadzące do wzrostu inwazyjności komórek raka jelita grubego” w związku z prowadzonym postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych

Przebieg kariery zawodowej

Pani Patrycja Przygodzka (z d. Barańska) uzyskała tytuł magistra biologii (specjalność: biofizyka) w 2001 r. na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskała w 2005 r. na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na podstawie rozprawy doktorskiej „Udział czynnika wzrostu VEGF we wczesnych etapach zmian proangiogennych w komórkach śródbłonna”, wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Zofii Pawłowskiej.

W latach 2004-2005 dr Przygodzka była zatrudniona na stanowisku asystenta naukowego w Centrum Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk w Łodzi. W latach 2005-2007 odbyła staż podoktorski w Katedrze Biochemii Medycznej i Biofizyki Uniwersytetu w Umeå w Szwecji. Od 2007 r. dr Przygodzka zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w Instytucie Biologii Medycznej PAN w Łodzi. W międzyczasie, w 2020 r, zajmowała się diagnostyką SARS-CoV-2 w Laboratorium Wirusów Oddechowych Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Łączny dorobek publikacyjny dr Przygodzkiej obejmuje 30 prac oryginalnych (w tym w prestiżowych pismach recenzowanych: *Proteomics*, *Cancers*, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* czy *Cell Communication and Signaling*), 2 prace przeglądowe oraz 1 rozdział w monografii naukowej. Ponadto, na dorobek Habilitantki składa się 38 streszczeń i doniesień konferencyjnych, z czego 27 z konferencji międzynarodowych.

Łączny wskaźnik IF wg roku publikacji dr Przygodzkiej wynosi 129,635, z czego 123,509 to punktacja prac oryginalnych. Łączna punktacja KBN/MNiSW/MEiN 1898. Wskaźnik

cytowań wszystkich prac wynosi 496 (Scopus, bez autocytowań) / 418 (ISI Web of Science Core Collection, bez autocytowań), a indeks Hirscha (H-index) 14 (Scopus) / 13 (ISI Web of Science Core Collection).

Pozostałe aspekty działalności naukowej oraz informacja o osiągnięciach organizacyjnych

Dr Przygodzka jest obecnie kierownikiem w projekcie pt. „Znaczenie prognostyczne neuromedyny U i jej receptorów w przebiegu nowotworów jelita grubego, rola w metastazie” finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu OPUS 21. W latach 2016-2022 była kierownikiem projektu pt. „Neuromedyna U jako nowy potencjalny regulator przerzutowania w raku jelita grubego i odbytnicy” finansowanego przez NCN w ramach konkursu SONATA BIS 6. Ponadto, w 2010 r. została laureatką konkursu przeprowadzonego w ramach Programu POMOST Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Dr Przygodzka pełniła rolę Wykonawcy w licznych projektach finansowanych ze źródeł międzynarodowych, w tym V Programu ramowego European Community, Cancer Research Fund in Norrland i Foundation for Collection of Donations at the Medical Faculty, Umeå University, oraz krajowych: Komitetu Badań Naukowych, Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, NCN i NCBiR.

Habilitantka jest autorką 8 recenzji manuskryptów w czasopismach z listy JCR wydawnictw Elsevier, MDPI oraz Cell Press.

W latach 2014-2017 dr Przygodzka była członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego; w latach 2021-2023 należała do The European Association for Cancer Research.

W latach 2012-2015 oraz 2016-2019 była przedstawicielką adiunktów i asystentów w Radzie Naukowej Instytutu Biologii Medycznej PAN, Sekretarz Rady Naukowej oraz pełniła rolę Sekretarza.

Za swoją działalność naukową i organizacyjną dr Przygodzka została wyróżniona przez Dyrektora Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi (Nagroda dla Sekretarza Rady Naukowej IBM PAN za wzorowe wywiązywanie się z obowiązków służbowych; Nagroda za uzyskane osiągnięcia 1^o; Nagroda za współautorstwo publikacji ukazujących się w czasopismach wyróżnionych przez JCR, lista A wydanych drukiem w 2016 roku – 2017 r)

oraz Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Nagroda za osiągnięcia uzyskane w 2021 r. za wkład w cykl publikacji).

Działalność dydaktyczna

Habilitantka pełniła funkcję promotora pomocniczego w dwóch doktoratach realizowanych w Instytucie Biologii Medycznej PAN w Łodzi. Sprawowała również opiekę merytoryczną nad czworgiem studentów wykonujących praktyki studenckie.

W ramach działań popularyzujących naukę dr Przygodzka brała czynny udział w przygotowaniu Dni Otwartych w IBM PAN organizowanych w ramach Festiwalu Nauki.

Ocena cyklu publikacji pt. „Identyfikacja nowych czynników molekularnych regulujących zmiany prowadzące do wzrostu inwazyjności komórek raka jelita grubego” złożonego jako osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Do oceny przedstawiono cykl 5 publikacji z lat 2016-2022, w skład którego wchodzi cztery artykuły oryginalne oraz 1 przeglądowy. Dr Przygodzka jest pierwszym autorem we wszystkich tych publikacjach oraz – jak wskazano w załączonych oświadczeniach - odgrywała wiodącą rolę w ich przygotowaniu. Prace zostały opublikowane w języku angielskim w międzynarodowych czasopismach recenzowanych z listy filadelfijskiej. Ich łączny Impact Factor wynosi 35,024, łączna punktacja KBN/MNiSW/MEiN 595, a łączna liczba cytowań 57 (ISI Web of Science Core Collection).

W złożonym cyklu prac dr Przygodzka skoncentrowała się na scharakteryzowaniu zjawiska przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (EMT) oraz plastyczności nabłonkowo-mezenchymalnej (EMP) w obrębie komórek nowotworowych w raku jelita grubego (RJG) oraz zaangażowaniu mikrośrodowiska nowotworu w kontekście diagnozy i leczenia RJG. W wyniku przeprowadzonych badań Habilitantka dokonała m.in. identyfikacji nowych genów różnicujących, charakterystyki transkryptomu, analizy ekspresji cząsteczek mikroRNA oraz aktywności wybranych szlaków sygnałowych w RJG.

W pracy oryginalnej pt. „*Neuromedin U is upregulated by Snail at early stages of EMT in HT29 colon cancer cells*” scharakteryzowano zmiany wywołane w komórkach RJG linii HT29 w wyniku nadekspresji genu kodującego czynnik transkrypcyjny Snail, który jest inicjatorem procesu EMT. Zidentyfikowano grupę 541 genów, których ekspresja obniżyła się (340 genów) lub podwyższyła (201 genów) w wyniku nadekspresji Snail. Dalsze analizy wskazały powiązanie tych zmian z nasileniem mobilności komórek nowotworowych. Ponadto, po raz pierwszy zaobserwowano, że komórki HT29 z zaindukowanym procesem EMT oraz z podwyższoną mobilnością produkują i wydzielają neuropeptyd neuromedynę U (NMU) oraz wykazują ekspresję jej receptora. Tym samym wskazano na możliwy udział NMU w progresji RJG.

W publikacji oryginalnej pt. „*Regulation of miRNAs by Snail during epithelial-to-mesenchymal transition in HT29 colon cancer cells*” kontynuowano badania nad rolą NMU w procesie EMT koncentrując się na analizie zmian w poziomie ekspresji mikroRNA. Najważniejszym osiągnięciem pracy było stworzenie listy różnicujących mikroRNA i ich korelacja ze zmianami zachodzącymi w komórkach. Zidentyfikowane zostały miRNA (miR-192 i miR-194), których ekspresja obniżyła się w komórkach z nadekspresją Snail; co ważne, wspomniane miRNA hamują rozwój guza w komórkach RJG. Kolejna obserwacja dotyczyła poziomu mikroRNA w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych, który odzwierciedlał zmiany zachodzące w komórkach.

W pracy przeglądowej pt. „*Neuromedin U: A Small Peptide in the Big World of Cancer*” dokonano przeglądu literatury w zakresie udziału NMU w procesach związanych z progresją nowotworową. Publikacja dotyczyła ekspresji genu NMU, jej receptorów oraz jej działania w chorobach nowotworowych. Analiza dostępnych danych wskazała m.in., że większość badań prowadzono z wykorzystaniem linii komórkowych z nadekspresją receptorów NMU,

Wyniki badań opublikowanych w pracy pt. „*Neuromedin U induces an invasive phenotype in CRC cells expressing the NMUR2 receptor*” potwierdziły ekspresję receptorów NMU w tkance guza, jednak zaobserwowano obniżenie ekspresji receptora NMUR1 i podwyższenie NMUR2 w porównaniu z tkanką prawidłową. Ponadto, zidentyfikowano linie komórkowe o niskiej ekspresji NMU (Caco-2, HT29, SW620) oraz linie z wysoką ekspresją NMU (HCT15, HCT116, SW480), w których zidentyfikowano białko zarówno w lizatach komórkowych,

jak i w medium pohodowlanym. Potwierdzono, że NMU wydzielana jest w postaci dwóch białek prekursorowych o różnej długości, a także, że obecna jest w wydzielanych przez komórki RJG pęcherzyków zewnątrzkomórkowych. W dalszej kolejności wykazano, że ekspresja receptorów NMU w komórkach RJG podlega regulacji poprzez metylację DNA, co wskazuje na możliwości adaptacyjne komórek RJG do warunków środowiska. Ponadto zaobserwowano, że pobudzenie szlaków sygnałowych zależnych od NMU/NMUR2 na komórkach RJG z endogennym poziomem tego receptora wiąże się z mobilizacją wapnia wewnątrzkomórkowego oraz aktywacją fosforylacji kinaz białkowych ERK1/2. Powiązано również nadekspresję NMU z nasileniem zdolności migracyjnych i inwazyjnych komórek oraz pobudzeniem szlaku aktywacji kinaz ERK1/2.

W ostatniej pracy cyklu, pt. „*Neuromedin U secreted by colorectal cancer cells promotes a tumour-supporting microenvironment*” podsumowano badania aktywności NMU w mikrośrodowisku nowotworu oraz potwierdzono, że komórki nienowotworowe mogą reagować na podwyższone stężenie NMU wydzielanej przez komórki nowotworowe. Zaobserwowano m.in., że neuropeptyd działa chemotaktycznie na makrofagi, nasila ich zdolności migracyjne, wywołuje ich polaryzację w kierunku pronowotworowego fenotypu M2 oraz zmienia profil wydzielanych cytokin, m.in. zwiększając uwalnianie CCL-2 i CXCL-12, co przyczynia się do rozwoju nowotworu. Wykazano również, że NMU promuje dysfunkcję śródbłonna, co przejawia się m.in. zwiększeniem wydzielania białek o działaniu proangiogennym oraz determinuje interakcje z makrofagami (CCL-2) i komórkami nowotworowymi.

Podsumowując recenzję przedstawionego cyklu publikacji, należy podkreślić, że:

- obserwacje dokonane przez Habilitantkę mają istotne znaczenie dla scharakteryzowania procesów zachodzących w mikrośrodowisku RJG i innych typów nowotworów, w których dochodzi do ekspresji NMU i jej receptorów,
- wiele z dokonanych odkryć ma znaczenie przełomowe, dokumentują po raz pierwszy wybrane zjawiska i aktywności,
- obserwacje dokonane przez Habilitantkę mogą przynieść nowe rozwiązania diagnostyczne i terapeutyczne.

Ponadto należy dostrzec:

- właściwy dobór metod, przy jednoczesnym ich szerokim wachlarzu;
- wielośrodkową współpracę, która pozwoliła na wieloaspektowe zbadanie roli NMU, w tym w oparciu o materiał kliniczny.

Inne obszary aktywności naukowej

Jako uczestnik studiów doktoranckich Dr Przygodzka prowadziła badania nad rolą komórek śródbłonna naczyń w procesie fizjologicznej i patologicznej angiogenezy, koncentrując się na adhezji i migracji komórek śródbłonna oraz tworzeniu struktur kapilaropodobnych. Prace badawcze, kontynuowane również po uzyskaniu stopnia doktora, zaowocowały 9 publikacjami w recenzowanych czasopismach, których Habilitantka była współautorem. Dr Przygodzka brała również udział w badaniach, których celem było: 1. wyjaśnienie roli serpin PAI-1 i PAI-2 w aktywności komórek śródbłonna oraz aktywności proteasomu (4 publikacje współautorskie); 2. scharakteryzowanie procesu przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego, w tym śródbłonkowo-mezenchymalnego zaangażowanego w rozwój nowotworów i chorób związanych z zaburzeniami włóknienia (2 publikacje współautorskie); 3. analiza składu i funkcji pęcherzyków zewnątrzkomórkowych w progresji nowotworowej (2 publikacje współautorskie); 4. scharakteryzowanie interakcji międzykomórkowych i biologii komórki (6 publikacji współautorskich). Warto podkreślić, że opisane badania prowadzone były wielośrodkowo, a dzięki nim Habilitantka rozwinęła swój warsztat badawczy.

Dr Przygodzka była inicjatorką współprac międzynarodowych i krajowych. Obecnie realizuje projekty we współpracy z zespołami z Uniwersytetu w Umeå w Szwecji i Vrije Universiteit Brussel w Belgii oraz z ośrodkami krajowymi: Uniwersytetem Medycznym w Łodzi i Politechniką Śląską.

W latach 2003-2020 Habilitantka uczestniczyła w licznych kursach doszkalających, w tym dotyczących metod laboratoryjnych z obszaru biologii molekularnej i genetyki, obsługi programów komputerowych, a także samodoskonalenia i kompetencji miękkich.

Podsumowanie

Przedstawiony do recenzji cykl publikacji dr Przygodzkiej, złożony jako osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, jest spójny, oryginalny i interesujący z punktu widzenia reprezentanta nauk podstawowych, jak i klinicysty. Oceniając pozostały dorobek dr Przygodzkiej należy podkreślić Jej zaangażowanie w badania naukowe, udział w realizacji grantów badawczych, jak i prowadzoną działalność dydaktyczną. Ponadto, należy docenić konsekwencję w budowaniu dorobku naukowego oraz warsztatu badawczego, a także otwartość na współpracę z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi.

Wniosek końcowy

Dr Patrycja Przygodzka ma osiągnięcia naukowe, uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, stanowiące znaczący wkład autora w rozwój reprezentowanej dyscypliny naukowej oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową i dydaktyczną. Spełnia tym samym wymogi do uzyskania stopnia doktora habilitowanego określone w Ustawie z dn. 20 lipca 2018 r. Składam zatem wniosek do Rady Naukowej Instytutu Biologii Medycznej PAN o dopuszczenie dr Patrycji Przygodzkiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.